Istituto d'Igiene della R. Università di Palermo

SULLA IMPORTANZA DEL SISTEMA GANGLIARE LINFATICO NELLA DOTTRINA MODERNA DELL'INFEZIONE E DELL'IMMUNITÀ

ESPERIENZE E DEDUZIONI

PER IL

Prof. LUIGI MANFREDI

(Comunicazione fatta alla *R. Accademia delle Scienze Mediche in Palermo*, 1898)

PALERMO
FRATELLI MARSALA - EDITORI
Via Parlamento - 56
1898

Istituto d'Igiene della R. Università di Palermo

SULLA
IMPORTANZA DEL SISTEMA GANGLIARE LINFATICO
NELLA DOTTRINA MODERNA
DELL' INFEZIONE E DELL' IMMUNITÀ

ESPERIENZE E DEDUZIONI

PER IL

Prof. LUIGI MANFREDI

(Comunicazione fatta alla ***R. Accademia delle Scienze Mediche in Palermo***, 1898).

PALERMO
FRATELLI MARSALA - EDITORI
Via Parlamento - 56
1898

INDICE

« Non occupandosi che del siero (e della sieroterapia), si rischia di smarrirsi di perdere la vera via scientifica ».
VIRCHOW—*Congresso med. internaz. di Mosca, 1897.*

Da circa tre anni si prosegue in questo istituto, per diverse vie e da diversi studiosi, ma con unico indirizzo ed obbiettivo, una serie molto estesa di indagini sperimentali intorno al modo di comportarsi del sistema gangliare linfatico rispetto ai microrganismi. Queste ricerche, in parte espletate e pubblicate, o di prossima pubblicazione, in parte ancora in corso, sono state eseguite da me e, sotto la mia direzione, dai miei allievi D.ri GIOVANNI PEREZ, PIETRO VIOLA, FRANCESCO MIRTO E BERNARDO FRISCO. (1)

Ora, l' argomento essendo già abbastanza maturo, mi è sembrato opportuno di raccoglierne le fila sparse nelle varie parziali ricerche analitiche, coordinarle tra loro e vagliarle alla stregua dei concetti generali oggi dominanti, cercando insomma, se e per quanto sia possibile, di comporre un insieme coerente ed organico.

I. — Microbismo latente nei gangli linfatici.

Uno dei maggiori dissidî fra la medicina antica tradizionale e le scoperte microbiologiche contemporanee, è certo quello che si è

(1) I lavori analitici già pubblicati sono i seguenti:
G. PEREZ, *Parassitismo microbico latente nei gangli linfatici normali.* Annali d'igiene sperimentale, pubblic. da A. Celli, 1897. Vol. VII, pag. 275 — IDEM, *I gangli nelle infezioni.* Ibidem. 1898. Vol. VIII, Fasc. 1.—L. MANFREDI E P. VIOLA, *Influenza dei gangli linfatici nella produzione dell'immunità.* Ibidem. 1898. Vol. VIII. Fasc. 4.
(Oppure V. Raccolta dei lavori dell'Istituto d'Igiene di Palermo, vol. III e IV.)

aggirato intorno al modo di concepire i rapporti intercedenti fra l'organismo e le cause morbigene.

Mentre, secondo il principio ippocratico, che ha dominato in patologia fin quasi ad un trentennio addietro — « *totus homo ex nativitate morbus est* », — era da ritenersi che l'uomo, simile ad un vaso di Pàndora, recasse in sè dalla nascita i germi dei suoi malanni, e che questi si manifestassero o non, durante la vita, secondo le varie condizioni dell'organismo; la batteriologia, nel suo primo apparire, coll'affermare che gli agenti biologici delle malattie vivono nell'ambiente esterno, e che la penetrazione e la presenza di essi nell'organismo basti per suscitare dei processi morbosi specifici, parve annunciare una dottrina etiologica nuova, la quale non avesse in sè più nulla dell'antica. Esteriorità della causa, cioè del batterio patogeno; isocronismo tra causa ed effetto, cioè tra il contagio e l'infezione: èrano questi i termini della nuova formola, in completa opposizione con quella ippocratica.

Ma i progressi ulteriori della batteriologia hanno essi stessi imposto grandissime limitazioni alle due leggi suddette. Così: la scoperta che un'ingente flora batterica, rappresentata in parte da batteri patogeni, esiste normalmente sulla pelle, nella bocca, nell'intestino e in altre cavità naturali, cioè in intimo contatto con le cellule e coi liquidi dell'organismo, — la dimostrazione che l'organismo trovasi di fronte ai detti batteri in uno stato permanente di equilibrio difensivo, e che l'infezione dipende spesso da un turbamento di tale equilibrio per cui, venendo meno la difesa organica, l'offensiva è tosto presa dal batterio patogeno preesistente, — queste ed altre simili constatazioni, che sono oramai nel numero delle verità meglio assodate, hanno posto un freno ai primi impeti rivoluzionari della patologia microbica.

E, per fermo, se i batteri patogeni possono convivere più o meno lungamente a contatto dei tessuti, rimanendo inoffensivi, e se poi tutto ad un tratto, per ragioni dipendenti non da loro bensì dall'organismo, essi possono produrre l'infezione, è chiaro che nè il principio dell'esteriorità della causa nè quello della contemporaneità tra la causa e l'effetto sono più in grado diconservare immutato il loro valore; ma bisogna ammettere che l'organismo porti con sè in molti casi i germi delle sue malattie, in altri termini, che l'infezione possa esistere allo stato virtuale o latente, salvo a manifestarsi prima o poi, oppure a non manifestarsi punto.—*Mutatis mutandis,* l'antico concetto dell'auto-genesi delle malattie, sotto altra forma, ricomparisce nella scienza.

Pertanto, in base alle osservazioni batteriologiche su riferite e ad un numero sempre più incalzante di induzioni cliniche, si è venuta affermando un'ipotesi meno unilaterale, quella così detta del *microbismo latente;* la quale è sorta come un innesto della patologia microbica sul vecchio tronco della medicina tradizionale, e può considerarsi come una dottrina di conciliazione fra le due opposte tendenze.

Ma, mentre nel campo clinico tale dottrina ha fatto sensibili progressi e conta fautori ardenti ed illustri, sopra tutto in Francia, come Verneuil, Jaccoud, Jaubert, Chauffard ed altri, la base sperimentale di essa non è sembrata ancora soddisfacente, fondata com'è soltanto sulla prova indiretta della presenza di batteri patogeni alla superficie cutanea e sulle mucose di cavità comunicanti fisiologicamente con l' atmosfera; potendo, invero, il contenuto batterico di tali regioni considerarsi più o meno come una diretta dipendenza dell' ambiente batterico esterno. Una prova ben più dimostrativa, anzi a dirittura apodittica, sarebbe quella che rispondesse affermativamente alla seguente domanda: È egli possibile un microbismo latente *nell'interno* dei tessuti dell' organismo normale?

L'importanza di tale quesito non è sfuggita ai promotori di quest'ultima dottrina nel campo sperimentale, fin da parecchi anni addietro; tanto che abbondano le indagini lanciate per cotesta via in un tempo, in cui la tecnica batteriologica ancora bambina non garentiva dalle numerose cause di errore possibili in una simile ricerca; ma poscia la batteriologia, più progredita, ha dovuto infirmare l' autenticità dei risultati positivi o negativi ottenuti in una grande serie di esperienze non recenti. Posteriormente l' idea di un microbismo latente nell' interno dei tessuti ha perduto terreno sia davanti alle esplorazioni batteriologiche fatte in modo assolutamente attendibile, e con esito negativo, sul sangue e su la maggior parte degli organi allo stato normale; sia in seguito alla scoperta dei mezzi battericidi, di cui l'organismo normale è dotato, e che si oppongono alla persistenza di qualunque germe nell'interno di esso.

Sicchè l'opinione oggi invalsa è di considerare l'organismo, in tutti i suoi tessuti, come un mezzo perfettamente sterile.

Però, per quanto esatte, le recenti indagini batteriologiche non

furono estese a tutte indistintamente le parti dell'organismo, e precisamente ne fu tralasciata una, il *sistema ganglionare linfatico,* che più di ogni altra avrebbe forse meritato di richiamare l'attenzione sotto questo punto di vista; poichè « funzionando i gangli, come comunemente si crede, da organi di arresto in una rete vasale così diffusa, e così accessibile ai microrganismi, quale è la rete linfatica, niente di più facile immaginare che dei germi, penetrati in una maniera qualsiasi nell'organismo, si annidino in quelli, restando per un tempo più o meno lungo provvisti della loro attività vitale. » (1)

Alcune osservazioni di Loomis confermate da Pizzini, sulla presenza frequente di bacilli tubercolari vivi e virulenti nei gangli bronchiali di individui di valida e sana costituzione, che erano soggiaciuti a traumi o ad affezioni acute non aventi nulla di comune con la tubercolosi, avvaloravano vie meglio il sospetto che il sistema gangliare linfatico avesse a comportarsi di fronte ai microrganismi differentemente dalle altre parti dell'organismo.

Io volli, pertanto, istituire nel mio laboratorio una serie sistematica di ricerche su questo argomento, sulla possibilità, cioè, di un microbismo latente nei gangli, e sulle modalità e condizioni di esso, affidandone l'esecuzione, sotto la mia guida, al Dr. G. Perez.

I gangli linfatici di un gran numero di soggetti, appartenenti a specie animali diverse (cavie, conigli, ratti, cani, buoi, vitelli, colombi, agnelli, cadaveri umani) vennero sottoposti, per l'esame batteriologico, ad una tecnica che presenta le maggiori garenzie possibili, e che anzi, per i numerosi controlli coi quali fu cimentata, può dirsi assolutamente inattaccabile; (2) insieme a tale esame fu

---

(1) Perez, loc. cit.

(2) In breve la tecnica usata per praticare gli innesti dai gangli di piccoli animali è stata la seguente: Ucciso l'animale con uncolpo alla nuca, e praticata un'accurata disinfezione della pelle, si mettono successivamente allo scoperto con istrumenti sterilizzati le varie regioni, avendo cura di operare in un ambiente tranquillo, e badando a non scoprire tutte le regioni contemporaneamente. Dopo aver lavato la regione già scoperta con soluzione di cloruro sodico a titolo fisiologico, si sgusciano, sempre s'intende con nuovi strumenti sterilizzati, i gangli dal tessuto cellulo-adiposo, che li riveste. Indi si sottopongono a ripetuti lavaggi in provette contenenti la detta soluzione di cloruro sodico, nell'intento di togliere, mediante lo sbattimento, quel po' di sangue che eventualmente si trovasse alla superficie di essi, ed in ultimo, deposti i gangli sulla

fatto pure comparativamente, *nelle medesime condizioni*, quello di molti altri organi e tessuti e liquidi di ciascun animale. Orbene, mentre tutte le altre parti dell'organismo si dimostrarono sterili alla prova della coltura, salvo eccezioni rarissime per la milza e per il fegato, *solo* dai ganglî si ebbe sviluppo di germi, come si vede dalla tabella seguente:

SOGGETTI da esperimento e loro numero	CASI in cui dal sistema ganglionare linfatico non si ebbe sviluppo di germi	CASI in cui dal sistema ganglionare linfatico si ebbe sviluppo di germi
Cavie. . . . . . N. 49	6	43
Conigli . . . . . » 16	2	14
Ratti . . . . » 9	2	7
Cani . . . . » 3	—	3
Colombi . . . . » 2	—	2
Buoi . . . . . . » 3	—	3
Vitelli . . . . . » 2	—	2
Agnelli. . . . . » 1	—	1
Cadaveri umani » 3	—	3
Totale . N. 88	10	78

cioè in una proporzione tale (78 volte sopra 88 casi), da potersi affermare, in maniera generale, che i ganglî linfatici negli animali normali sono veramente sede, sede abituale ed esclusiva, di un microbismo latente.

---

parete interna di tubi contenenti il terreno di coltura, mercè l'aiuto di forbici sterilizzate, cautamente introdotte fra il tappo di ovatta e la parete interna del tubo, si tagliuzzano rapidamente facendoli incorporare al substrato nutritivo.

La tecnica adoperata per i gangli umani (da cadaveri di cui si è potuto usufruire qualche ora dopo la morte) e per quelli di grossi animali, è stata uguale alla precedente, nei casi in cui si è avuto da fare con gangli piccoli; nel caso di gangli voluminosi, si son presi dei pezzetti di parenchima dalla parte centrale, previa sterilizzazione della superficie del ganglio, sia mercè l'arroventamento, sia mercè la tecnica adoperata dal Neisser per altro ordine di ricerche, e consistente nel tenere la glandola prima per 5 min. in alcool a 96°, poi per 10 min. in soluzione 1[2 0[00 di sublimato, e lavarla in ultimo abbondantemente in acqua sterilizzata.

Dalle medesime ricerche risultava poi, riguardo alla quantità e distribuzione dei batteri nel sistema gangliare, che, in generale, il contenuto batterico di questo non è molto grande, oscillando da 6–30, più raramente da 90–150, il numero delle colonie ottenute da ogni singolo gruppo di gangli; che la maggior quantità si trova nei ganglî sottocutanei, poi seguono i gangli peribronchiali, e infine i mesenterici, i quali ultimi danno pure il maggior contingente di casi negativi (35 volte sopra 78 casi).

È evidente quindi che in queste ricerche una garenzia di successo consiste nell'adoperare una gran quantità di sostanza gangliare come materiale d'innesto. Epperò i risultati *il più delle volte negativi* ottenuti da Neisser, per *i gangli mesenterici*, nelle sue ricerche sulla penetrabilità dei batteri attraverso la mucosa digerente intatta (1), non sono da accogliersi in modo assoluto, potendo essi spiegarsi sia per la esigua quantità di parenchima glandolare da lui preso in esame, sia per il raro contenuto batterico proprio dei suddetti gangli.

Per quanto concerne la qualità dei batteri dimoranti nei gangli, avendo tenuto conto separatamente dei gangli sottocutanei, mesenterici e peribronchiali, furono individualizzate col metodo delle colture isolanti in gelatina e in agar, le seguenti specie più comuni:

1°) *Sarcina a* (varietà nuova, patogena a dose elevata) 83 volte
2°) *Sarcina flava* . . . . 57 »
3°) *Tifo-simili*. . . . . 52 »
4°) *Staphylococcus pyogenes albus* . . . . 41 »
5°) *Bacillus mesentericus fuscus*. . . . . } 29 »
6°) *id. id. ruber* . . . . }
7°) *Bacterium b* (non patogeno) . . . . 23 »
8°) *Bacterium c (id.)* . . . . 23 »
9°) *Micrococcus flavus liquefaciens*. . . . . 22 »
10°) *Bacterium d* (non patogeno) . . . . 21 »
11°) *Staphylococcus pyogenes aureus*. . . . . . . 12 »
12°) *Bacterium Zopfii*. . . . . 6 »

Oltre queste specie batteriche, coltivabili in gelatina o in agar, è poi presumibile che altre ve ne sieno, la cui coltura artificiale o non è attualmente possibile, oppure richiederebbe speciali artifizi e tempo più o meno lungo, sì da prestarsi meglio come oggetto di un'ap-

---

(1) Neisser, *Ueber die Durchgänglighkheit der Darmwand für Bakterien* Zeitsch. f. Hyg. u. Infektionsk. 1896. Bd. XXII. S. 12.

posita ricerca. Le constatazioni fatte, del resto, sono sufficienti per formarsi un concetto generale circa la frequenza e la molteplicità delle specie batteriche che si possono riscontrare nei gangli linfatici.

È degno di nota inoltre che, mentre l'inoculazione dei gangli di un animale in altri animali della stessa o di diversa specie, è riuscita sempre innocua, le inoculazioni invece delle colture dei germi patogeni ricavati dai gangli si sono dimostrate più o meno virulente, raramente inoffensive: così, in media, nelle cavie la dose minima letale è stata, per lo stafilococco piogeno albo di 5 cc. di coltura in brodo, inoculati nella cavità peritoneale, di 4 cc. per lo stafilococco piogeno aureo, di 0.5 cc. per i tifosimili.

Da questa prima serie di ricerche si rileva, dunque, che *nell' interno* dell' organismo e precisamente ed esclusivamente nei gangli linfatici, esistono dei batteri, tra i quali possono essere specie patogene, che conservono ivi non solo la loro vitalità ma anche più o meno la loro virulenza; e malgrado ciò, l' organismo non ne risente alcun danno, ma si mantiene in condizioni normali. È evidente quindi che quei batteri, impigliati nel tessuto adenoide, restano lì inattivi, incapaci di moltiplicarsi, impotenti a vincere la resistenza organica; ma che una causa qualunque sopraggiunga ad indebolire tale resistenza, ed allora è del pari evidente com' essi, moltiplicandosi, a simiglianza di quanto avviene nelle colture, sono messi in grado di spiegare tutto in un tratto sull' organismo che li ospita, gli effetti del loro potere patogeno.

Questi fatti, mentre conferiscono una sicura e chiara base sperimentale alla dottrina del microbismo latente, richiamano d'altra parte il più vivo interesse sul modo speciale di comportarsi del sistema gangliare linfatico di fronte ai batteri, così allo stato normale, come in condizioni patologiche.

II. — Potere dei gangli linfatici di filtrare i batteri e mantenerli vitali per qualche tempo.

Affinchè i risultati delle esperienze sopra riferite sieno meglio chiariti ed apprezzati al loro giusto valore, è necessario risolvere questi due quesiti: Donde provengono, e per quale meccanismo, i batteri che si trovano normalmente nell'interno dei gangli? E perchè solo in questi ultimi i batteri non sono rapidamente distrutti, come da per tutto altrove, dai poteri germicidi dell' organismo?

Si sa che per la loro struttura, per la loro distribuzione e specialmente per i loro rapporti topografici con le vie linfatiche periferiche, i gangli linfatici possono considerarsi, e sono infatti considerati, come tante stazioni di sosta o di arresto per tutti i corpi estranei, polveri inerti o virus, che debbono attraversarli per diffondersi nell'organismo.

Quest'azione filtrante dei gangli, che è stata abbastanza bene studiata ed assodata per le sostanze corpuscolari inorganiche (polveri di cinabro, di carbone, inchiostro di china ecc.) od organiche (detriti di leucociti ecc.) ammettevasi finora più per induzione o per analogia, anzichè per dimostrazione diretta, che si esercitasse altresì rispetto ai batteri patogeni; e la clinica dal canto suo avvalorava tale concetto, rilevando come in molti casi la prima tappa dell'infezione sia evidentemente una tappa linfatica ganglionare. Ma la prova sperimentale di ciò mancava: essa è stata fornita da noi con varie esperienze, per quanto semplici altrettanto dimostrative. Ne riassumo qui alcune tra le più interessanti:

Esperienza I. — Si strofina con una spazzola sottile una emulsione di coltura di *b. prodigioso* sulla cute dell' addome di una cavia, dopo avere accuratamente raso i peli, senza produrre lesione alcuna di continuo.

Uccidendo l' animale dopo 12 ore, e praticando i relativi innesti in colture isolanti, si ha dai gangli sottocutanei sviluppo di abbondanti colonie (circa 6 per ganglio) di prodigioso, *caratteristiche per il loro colorito*, nessuna dal cellulare sottocutaneo, dai gangli mesenterici, dalla milza e dal sangue.

L'esperienza riesce egualmente quando si strofini un batterio patogeno, come il bacillo del carbonchio e si uccida l'animale dopo 2-4 giorni; solo nei gangli si trovano dei bacilli (2-5 per ganglio), ed essi sono ancora in possesso della loro virulenza. Gli animali, intanto, sopravvivono. Uccidendone alcuni dopo 10-15 giorni, non si rinvengono più nemmeno nei gangli i bacilli del carbonchio.

Esperienza II. —Se si inoculano piccole quantità di coltura di carbonchio ($^1/_{20}$ — $^1/_{50}$ di coltura in brodo di 48 ore) nella camera anteriore dell'occhio delle cavie, meglio ancora dei conigli, avendo cura di non ledere la congiuntiva, per lo più gli animali così inoculati sopravvivono. Uccidendone alcuni dopo 4-5 giorni si trovano numerosi bacilli nei gangli carotidei e sottocutanei; dopo 10 giorni si trovano alcuni bacilli solo nei gangli carotidei, dopo 15-20 giorni si ha un reperto completamente negativo.

I bacilli dal carbonchio isolati dai gangli, coltivati, e quindi inoculati nel sottocutaneo delle cavie, si addimostrano virulenti solo fin verso il 4°-5° giorno.

Esperienza III — Un risultato analogo a quello delle precedenti esperienze si ha, strofinando lievemente del virus carbonchioso sulla mucosa vaginale delle cavie, o mantenendo per qualche tempo in vagina un tampone di ovatta intriso del detto virus, secondo alcune ricerche intraprese in questo istituto dal Dottor F. Mirto e non ancora pubblicate.

I bacilli del carbonchio in queste condizioni attraversano la mucosa vaginale integra e si arrestano nei gangli vicini, ove sono rintracciabili ancora vivi fin dopo 5-10 giorni e virulenti fino al 4°-5 giorno, sebbene in quantità piuttosto esigua. Gli animali sopravvivono.

Queste ed altre esperienze simili dimostrano chiaramente che i gangli linfatici funzionano come veri filtri batterici, e sono capaci di arrestare completamente il cammino di un'infezione, quante volte la penetrazione del virus avvenga esclusivamente per le vie linfatiche (cute e mucosa vaginale integra, camera anteriore dell' occhio ecc.,) e la quantità dei batteri invasori non sia troppo grande.

Esse confermano pienamente inoltre un concetto, già abbastanza illustrato da precedenti esperienze, e oggi ammesso generalmente: la penetrabilità, cioè, dei germi patogeni attraverso la cute e la maggior parte delle mucose allo stato normale, o sotto l' influenza di cause perturbanti minime e quasi inapprezzabili. Orbene: siccome costante e continuamente rinnovantesi è la presenza di microrganismi alla superficie della cute e di quelle mucose che limitano cavità organiche comunicanti con l' esterno, così è chiaro che in permanenza debba esistere per i microrganismi la possibilità di penetrare nelle vie linfatiche sottocutanee o sottomucose, e di spingersi quindi alla spicciolata nei gangli linfatici tributari della regione, dai quali sono arrestati. — Così si spiega in gran parte il fatto della presenza quasi costante di batteri, il microbismo latente, nel sistema gangliare linfatico degli animali normali.

Ma non è solo per questa via e nel modo anzidetto, cioè dall'esterno e in condizioni normali o quasi, che germi patogeni possono pervenire ad annidarsi nei gangli linfatici; non di rado essi vi provengono altresì dall'interno dell'organismo, cioè quando questo si rimette da un'infezione, nel qual caso una riserva dell'agente in-

fettivo residua più o meno a lungo nei gangli. Con una lunga serie di esperienze, infatti, abbiamo potuto dimostrare che i batteri, siano o non patogeni, inoculati in dose non letale nell'organismo, ben presto, a misura che l'animale si rimette dai disturbi arrecati dall'inoculazione, vengono distrutti o eliminati completamente dai vari organi e tessuti dell'economia, nel modo come WISSOKOWITCH ed altri hanno già constatato; ed è solo nei gangli linfatici che essi possono conservarsi vitali per un tempo assai lungo, allo stato latente.

La sopravvivenza nei gangli, quando si tratti di batteri saprofiti, è maggiore per quelli provvisti di spore, come il *mesentericus fuscus* (fino a 3 mesi), minore per i non sporiferi come il *prodigioso* (fino a 15 giorni); trattandosi di batteri patogeni, il potere di ricettività da parte dei gangli si mostra proporzionale al grado di ricettività che l'animale possiede rispetto al virus, come risulta da questi esempi:

1.° Stafilococco piog. aureo nella cavia: sopravvivenza nei gangli fino a. . . . . 40 giorni.
2.° Stafilococco piog. aureo nel cane: sopravvivenza nei gangli fino a. . . . . 30 »
3.° Bacillo del tifo nella cavia: sopravvivenza nei a gangli fino . . . . 60 »
4.° Bacillo del tifo nel cane: sopravvivenza nei gangli fino a . . . . 30 »
5.° Bac. del carbonchio nel cane: sopravvivenza nei gangli fino a . . . . 15 »

Ecco, dunque, un'altra sorgente alla quale i gangli attingono in parte il loro contenuto batterico, specie per quanto riguarda i batteri patogeni; stantechè ad ogni processo infettivo che volge a guarigione, il relativo germe patogeno rimane per lungo tempo nell'organismo allo stato latente, ospite del sistema ganglionare linfatico.

Ciò posto, è facile anche intendere come la così detta *recidiva* o ricaduta, nei morbi infettivi, debbasi spesso collegare a questa persistenza insidiosa del virus nelle glandole linfatiche, a questo microbismo latente *specifico*; per cui, data una qualunque causa sfavorevole per l'organismo, questo può diventar vittima di nuove invasioni, o meglio di nuove esplosioni endogene dello stesso virus che trovasi annidato nel parenchima gangliare. La qual cosa importa di rilevare, poichè da ciò apparisce come nella lotta che l'orga-

nismo combatte contro i batteri, i gangli abbiano funzioni diverse, e quasi si può dire opposte: mentre con l'arrestare il cammino dei microrganismi, funzionano da organi di difesa, d'altra parte col mantenerli in vita prolungatamente, essi appariscono come depositari o ricettacoli pericolosi di materia infettiva nel bel mezzo del corpo.

Rimane ora a spiegare, per completare l'argomento di questo capitolo, come mai la longevità dei batteri nei gangli possa conciliarsi con le note proprietà battericide, di cui l'organismo è dotato; come mai, cioè, i batteri che in tutti gli altri organi, nel sangue, nel connettivo, vengono più o meno rapidamente distrutti sotto l'influenza del potere fagocitario dei leucociti o dell'azione germicida del siero di sangue, possano invece conservare a lungo la loro vitalità nel parenchima dei gangli linfatici. E la spiegazione apparisce abbastanza semplice e chiara laddove si pensi alle proprietà strutturali e funzionali che fanno di questi organi un che di speciale e diverso dal resto dell'organismo; ad essi, invero, non può applicarsi nè la teoria fagocitaria, nè la teoria umorale, che servono a spiegare la distruzione e la normale assenza di batteri in tutti gli altri tessuti e liquidi organici.

Non la teoria fagocitaria. Difatti i leucociti che si trovano in massima parte nei gangli sono dei *linfaciti*, che ivi appunto traggono origine, cioè degli elementi linfatici giovanili, piccoli, ai quali è stata negata ogni proprietà fagocitaria (Metchnikoff); e non vi si trovano invece, se non in proporzioni rarissime, i grandi leucociti mononuleari e soprattutto i polinucleari, veri fagociti, che viceversa abbondano in tutti gli altri organi.

Il ganglio, quindi, non può essere sede di fagocitismo che solo in caso d'infiammazione, cioè durante lo svolgersi di un processo infettivo generale o locale; allora, come hanno dimostrato le recenti esperienze istopatologiche di Bezancon e Labbè (1), di pari passo coll'invasione batterica si ha nel parenchima gangliare una forte congestione vasale, afflusso lencocitario rilevante, diapedesi, e quindi la comparsa di un gran numero di leucociti mononucleari e polinucleari, i quali impegnano la lotta coi batteri invasori. Ma,

(1) Bezançon et Labbé, Arch. de médec. experim. et d'anat. pathol. 1898. Tome X. No. 2-3.

nelle condizioni normali, di fronte ai pochi germi che il ganglio può ospitare e ospita abitualmente senza reazione infiammatoria, in uno stato quasi di simbiosi, è da ammettersi che o non vi sia fagocitismo, o che questo tutto al più si svolga in una maniera assolutamente incompleta e lenta, per opera soltanto delle cellule endoteliali del ganglio e dei rari leucociti mononucleari che migrano dai vasi sanguigni.

« È quindi una semplice ipotesi, » ripeterò con PEREZ, « quella di considerare i gangli come quegli organi in cui si esercita il più attivo fagocitismo dell'organismo. I gangli linfatici, è vero, sono i focolai di produzione dei leucociti, ma appunto di quelli che non hanno proprietà fagocitiche. »

Nè può applicarsi in alcun modo ai gangli la teoria umorale moderna, fondata sulle proprietà battericide o antitossiche del sangue e di altri liquidi organici; però che sia oggi dimostrato che la linfa, e quindi il succo proprio dei gangli, è sfornito di tali proprietà, anzi costituisce un buon mezzo di coltura per i microrganismi. Ciò risulta inoppugnabilmente dalle ricerche di PAGANO (1), il quale, evitando errori commessi da altri, come quello di sperimentare col succo spremuto dalle glandole linfatiche (HANKIN), in cui oltre ai prodotti del tessuto vien compreso altresì il sangue esistente nelle dette glandole, lavorò con linfa pura attinta al dotto toracico di cani digiunanti da 24 ore, ed ottenne costantemente con essa risultati non contrari, sì bene favorevoli alla vita e allo sviluppo dei batteri.

Il fatto, dunque, della presenza di batteri nel sistema ganglionare in condizioni normali, e quello della sopravvivenza in esso degli agenti specifici nei casi d'infezione pregressa dell'organismo, debbono porsi in relazione: 1° col potere proprio del sistema gangliare di sequestrare o di trattenere, non solo le sostanze polverulente inerti, ma anche i microrganismi; 2° con l'assenza o l'estrema deficienza in detto sistema di quelle influenze battericide, che da per tutto altrove con la loro continua attività concorrono a mantenere l'asepsi dei tessuti vivi e normali.

---

(1) G. PAGANO, *Il comportamento della linfa di fronte ai batteri patogeni*. Riforma medica, 1894, No. 208 — IDEM, *Il potere antitossico della linfa e del sangue ecc.* Settimana medica dello sperimentale. Anno LI, N. 51-52.

III. — Potere dei gangli linfatici di attenuare la virulenza dei batteri patogeni.

L'unica modificazione importante che i microrganismi subiscono, durante la loro permanenza nei gangli, riguarda la loro virulenza (1).

Le numerose esperienze da noi eseguite per porre in evidenza tale fenomeno, hanno avuto questo indirizzo: prolungare quanto più sia possibile il soggiorno del virus a contatto del tessuto gangliare; la qual cosa è possibile ottenere sperimentalmente in vari modi, sia inoculando delle colture virulente in animali poco recettivi, o delle colture attenuate in animali molto recettivi, o dosi non letali delle prime in questi ultimi, sia infine facendo subire al virus una serie di passaggi consecutivi nei gangli linfatici di vari animali.

Ecco il modo di operare in quest' ultimo caso: inoculazione di un batterio patogeno in un animale recettivo, — alla morte di questo, coltura del batterio dai gangli, — inoculazione di tale coltura in un altro animale, — indi ripetizione da quest' ultimo della coltura gangliare, che s'inocula ad un terzo, e così via. Naturalmente, per ragion di controllo, si è istituita e saggiata nelle medesime condizioni una serie contemporanea di colture dalla milza e dal sangue.

Si sono preferite nelle rispettive serie le inoculazioni con colture, invece che con emulsioni degli organi, non solo per essere sicuri ogni volta della vitalità e della purezza del microrganismo inoculato, ma altresì per evitare l'inoculazione di questo unitamente al parenchima glandolare o splenico. Di tratto in tratto, per ciascuna serie, si è pure direttamente inoculata la pappa ottenuta dalla frammentazione dei detti parenchimi; però, senza un notevole divario nei risultati.

---

(1) Bezançon e Labbé (loc. cit.) che si sono occupati delle alterazioni dei gangli linfatici nelle infezioni, affermano in una delle loro conclusioni che nei gangli si verificherebbe un'attenuazione dei batteri patogeni, ma senza punto dimostrarlo in effetti tra le loro esperienze non ve n'ha *neppur una* che si riferisca a tale fenomeno.

Essi si fondano sopra un'osservazione unica di Phisalix (*Nouvelles recherches sur la maladie charbonneuse,* Arch. de médec. experim. 1891. Tome XIII); alla quale, peró, la evidente insufficienza della tecnica adoperata ha fatto perdere quasi ogni valore.

Orbene il fatto che risulta da queste esperienze con tale costanza, da assumere l' importanza di una legge, per tutti i non pochi batteri patogeni presi in esperimento — *diplococco della pneumonite, bacillo del tifo, stafilococco piogene aureo, bacillo del carbonchio, bacillo della peste bubonica, bacillo della tubercolosi* — è la perdita graduale della virulenza, *l'attenuazione*, che quelli subiscono per effetto del soggiorno prolungato o dei ripetuti passaggi nel parenchima ghiandolare; mentre, com' è regola generale già nota, i successivi passaggi di essi per altri organi, come la milza, non fanno che conservarne, o meglio anzi per lo più rafforzarne il potere patogeno.

Le modalità dell'attenuazione, pertanto, variano per ogni singola specie batterica, ed io riferirò qui brevemente i caratteri più salienti che il detto processo assume per ciascuna di quelle da noi studiate.

1°. Pneumococco.—Partendo da una coltura in brodo di diplococco di Fraenkel, una goccia normale della quale, inoculata nel sottocutaneo, uccideva i conigli in circa 36 ore, si sono avuti con le colture gangliari (inoculandone 3 gocce) i seguenti risultati:

Coltura di 1° passaggio. — Morte dei conigli per lo più dopo 2 giorni.

» 2° » — In 4 esperienze i conigli restano in vita; in altre quattro, si ha la morte dopo 2 giorni; in una, dopo 3 giorni; in due, dopo 4 giorni; in una, dopo 6 giorni.

» 3° » — Su 5 esperienze in tutto si ha: 1 coniglio sopravvissuto; 2 morti dopo due giorni; 1 dopo tre; 1 dopo dodici giorni.

» 4° » — Su 3 esperienze: 2 conigli sopravvivono, 1 muore dopo due giorni.

» 5° » — Unica esperienza: morte dopo 2 giorni.

» 6° » — Unica esperienza: morte dopo 4 giorni.

» 7° » — Unica esperienza: il coniglio sopravvive.

L'attenuazione, evidentissima già dopo il 1° passaggio, procede però alquanto saltuaria ed irregolare e, mentre buona parte degli animali sopravvive alla inoculazione di colture gangliari di 2° passaggio, ciò che farebbe argomentare già avvenuta la perdita quasi completa della

virulenza, si ha invece negli ulteriori passaggi la morte di alcuni animali, a volte con ritardo, a volte anche senza. Ciò si spiega per le inevitabili differenze individuali che sono inerenti allo speciale mezzo, col quale qui si ha da fare, cioè l'organismo vivo; onde avviene che il virus non incontra in tutti gli animali le medesime condizioni, ma dove trova più energica la funzionalità dei gangli, dove meno, qua e là inoltre subendo inegualmente nello stesso territorio gangliare l'influenza del modo diverso con cui ciascun animale reagisce all'infezione generale del proprio organismo.

Per avere risultati più netti e costanti, difatti, basta riprendere in esame il virus come si trova negli animali che hanno sopravvissuto alle inoculazioni di colture gangliari attenuate, verso il 15°-20° giorno, cioè quando è cessata la complicanza del processo infettivo generale, e il diplococco è rimasto più lungamente a contatto del parenchima gangliare. In questi casi gli innesti praticati dal sangue, dalla milza e dai gangli hanno dato, benchè lentamente (dopo 48 ore), sviluppo allo pneumococco; però, mentre le colture dal sangue e dalla milza uccidevano i conigli in 3-4 giorni, le colture dai gangli non hanno mai determinato la morte degli animali. Uccidendo qualcuno di questi ultimi dopo 1 mese, solo dai gangli si sono avute delle colture di diplococco, le quali erano del pari sprovviste completamente di virulenza.

2°. Tifo—La virulenza dei bacilli del tifo subisce modificazioni e oscillazioni analoghe a quella del pneumococco, nei passaggi consecutivi attraverso i gangli, allorquando si sperimenti con un animale molto sensibile a tale virus, come la cavia. Le colture gangliari presentano fin da principio una virulenza minore delle colture ottenute dalla milza, e possono sovente dopo vari passaggi (talvolta già dopo il 3°) riuscire perfino non letali.

Ma anche qui i risultati non sono sempre costanti nè uniformi.

Più regolare e notevole, invece, è l'azione che sui bacilli del tifo possono spiegare i gangli di animali poco sensibili all'infezione tifica. Inoculando infatti dei cani con dose non letale di coltura, e uccidendoli dopo 2-4-6-10-15 giorni si osserva che le colture ottenute dai gangli vanno perdendo gradualmente la loro virulenza, rispetto alle cavie fin che dopo il 15.° giorno si mostrano quasi del tutto innocue; non è escluso però che con le prime qualche cavia muoia, eccezionalmente, anche dopo 36 ore.

3°. Stafilococco piogeno aureo — Vale press' a poco

quanto si è detto per il bacillo del tifo: attenuazione spesso completa, ma incostante, delle colture ganglionari ricavate dagli animali (cavie) inoculati in serie e soccombenti all'infezione stafilococcica: maggiore costanza e regolarità in tale attenuazione, negli animali inoculati con dose non letale, e uccisi vario tempo dopo l'inoculazione.

Così, da ripetute esperienze è risultato, che le colture di stafilococco preso dai gangli di cavie uccise dopo 9–15–25 giorni dalla inoculazione, non erano più in grado di determinare la morte degli animali, ma solo uno stato transitorio della malattia.

4°. Bacillo della peste bubonica — Questo virus è sembrato particolarmente adatto per le esperienze in parola, poichè dall'osservazione clinica risulta che l'infezione suole presentarsi sotto due forme principali: l'una prevalentemente setticemica, con irruzione dei bacilli nel sangue, gravissima, e quasi sempre letale; l'altra prevalentemente ganglionare, in cui l'invasione batterica pare limitata al sistema linfatico, caratterizzata da una minore malignità.

Si è proceduto col sistema dei passaggi consecutivi nei gangli linfatici di una serie di animali, partendo da colture in agar (continuamente rinnovate negli animali), un'ansa delle quali inoculata nel tessuto sottocutaneo uccideva le cavie invariabilmente dopo 4–5 giorni.

Il risultato è stato dei più netti e dimostrativi: mentre nei successivi passaggi attraverso la milza il bacillo pestigeno conserva nalterata la sua virulenza, nei passaggi invece attraverso i gangli si ha un'attenuazione progressiva, fin che già dopo il 4° passaggio gli animali inoculati con le culture gangliari, o rimangono indemni o muoiono con un notevole ritardo. E di pari passo con tale ritardo si ha pure un mutamento evidente nei caratteri essenziali dell'infezione: rilevantissima è in quegli animali, che sopravvivono per molti giorni, la tumefazione dei gangli vicini al punto dell'inoculazione, notevole anche quella dei gangli lontani; di più, all'autopsia dei medesimi, si trovano numerosi i bacilli tanto nelle ghiandole linfatiche vicine e lontane, quanto nella milza, rarissimi invece, o assenti, nel sangue.

5°. Bacillo del carbonchio — È questo il virus che ci ha dato maggiormente da fare per il saggio del suo modo di comportarsi nel sistema ganglionare linfatico. Nelle prime e numerosissime esperienze eseguite con un bacillo del carbonchio, la cui virulenza era tale da uccidere le cavie in 24–36 ore, anche dopo 30 passaggi, gli

animali inoculati con le colture gangliari morivano dopo 48-60 ore al massimo, però qualcuno ancora dopo 36 ore; e questo lieve ritardo, che si ottiene già al 2°-3° animale, non variò più oltre, per quanto si moltiplicasse il numero dei passaggi. Cosicchè parrebbe doversi escludere per il carbonchio, almeno secondo questo procedimento, il risultato di una notevole attenuazione.

Quale la cagione dell'insuccesso? A noi è sembrato di ravvisarla nel fatto, che i bacilli coltivati dai gangli degli animali carbonchiosi, non tutti provengono dagl'interstizi del parenchima ghiandolare, ma una gran parte di essi hanno origine da quelli esistenti nei vasi sanguigni, che irrorano il ganglio; laonde, non essendo possibile sceverare nelle colture gli uni dagli altri, succede che con le inoculazioni di queste ultime negli animali prevalga sempre l'azione di quelli più virulenti provenienti dal sangue.

Altrettanto, è vero, potrebbe dirsi per le infezioni pneumonica, tifica e stafilococcica, nelle quali il relativo batterio circola più o meno abbondantemente nei vasi sanguigni, e ciò non ostante, come abbiamo visto, in esse l'attenuazione si verifica; però le ricerche eseguite in proposito hanno con evidenza dimostrato che anche per queste ultime infezioni, sino a quando esistono dei germi nel sangue in grande quantità, le colture gangliari mostrano un'attenuazione poco accentuata, e che quando questa per i successivi passaggi attraverso i gangli diviene più intensa, di pari passo vedesi nel sangue scemare il numero dei batteri, alcuni dei quali vi si trovano in via di disfacimento nei globuli bianchi, o ridotti allo stato di granulazione, come avviene massime per il pneumococco; e in tal caso si comprende come, nelle colture dai gangli, i batteri propri del tessuto glandolare ancora floridi e rigogliosi possano prendere facilmente il disopra contro gli scarsi e stremati batteri provenienti dal sangue.

Nel carbonchio, invece, malgrado i ripetuti passaggi del virus attraverso i gangli, il tipo dell'infezione non cambia punto, è sempre nel sangue di preferenza che i bacilli vivono abbondanti e rigogliosi; perciò inevitabile è la presenza e la prevalenza di questi ultimi nelle colture gangliari.

Nondimeno è possibile, girando la posizione, di porre in evidenza anche per il carbonchio una reale e considerevole influenza attenuatrice dei gangli sul relativo bacillo. Noi vi siamo riusciti in tre modi:

a) Inoculazione di colture attenuate. Si è adoperata una col-

tura sviluppatasi per 40 giorni alla temperatura di 42° C., la quale uccideva nel termine di circa 5 giorni un terzo delle cavie alle quali era inoculata. All'autopsia di dette cavie i bacilli carbonchiosi sono stati rinvenuti in grande quantità nella milza e nei gangli, in numero piuttosto scarso nel sangue.

Da uno di tali animali, morto dopo 5 giorni, furono inoculate 12 cavie con coltura ricavata dalla milza, e altre 12 con coltura proveniente dai gangli linfatici. Delle prime, sopravvisse *una*; di queste ultime, invece, sopravvissero *otto*.

È bastato dunque un semplice passaggio di tali bacilli, in parte attenuati, attraverso i gangli di un animale sensibile, per aversi la perdita quasi completa della loro virulenza.

b) Inoculazione di carbonchio virulento per le vie linfatiche. È possibile, come ho già accennato innanzi, limitare la penetrazione del virus carbonchioso esclusivamente nella circolazione linfatica, avvalendosi, ad esempio, della camera anteriore dell' occhio come sede dell'inoculazione, e introducendo piccolissime quantità del virus. In questo modo i bacilli per lo più non arrivano nel sangue, ma sono arrestati nei gangli linfatici della regione, dove possono rintracciarsi con la coltura fin dopo 10–15 giorni.

Orbene, in tali condizioni l'attenuazione del bacillo carbonchioso avviene in modo abbastanza rapido. Di 7 animali (3 cavie e 4 conigli) inoculati ciascuno con $^1/_2$ cc. di coltura ricavata da gangli di cavie e conigli, uccisi 10 giorni dopo l'inoculazione nella camera anteriore, *sei* sono rimasti in vita, una sola cavia è morta dopo 6 giorni.

c) Inoculazione di carbonchio virulento in animali refrattari. Nei detti animali, ad esempio i cani, come si è esposto innanzi, i bacilli del carbonchio, scomparsi già abbastanza presto dai vari organi dell' economia, si conservano per un certo tempo nelle sole glandole linfatiche.

Anche in questo caso interviene una rapida attenuazione. Se si saggia la virulenza dei detti bacilli, dopo una dimora di 5 giorni nei gangli del cane, si constata che essi uccidono le cavie con ritardo, cioè in 3-4 giorni; se dopo una dimora di 10–15–25 giorni, le cavie quasi costantemente (8 volte su 10) sopravvivono.

In base a queste esperienze si può dunque concludere che, salvo il caso dell'infezione carbonchiosa sotto forma setticemica, vi hanno varie altre condizioni non solo sperimentali, ma che si possono altresì realizzare naturalmente, nelle quali è chiaramente possibile e

dimostrabile un' attenuazione dei bacilli del carbonchio per opera dei gangli linfatici. Tali condizioni si verificano: 1° o quando un virus debole attacca un organismo suscettibile; 2° o quando un virus forte s'imbatte in un organismo refrattario; 3° o infine quando dei bacilli carbonchiosi virulenti penetrano in piccola quantità attraverso le vie linfatiche.

6.° Bacillo della tubercolosi—Ecco un infezione che, a preferenza di tutte le altre, si diffonde lentamente nell' organismo e predilige le vie linfatiche: due condizioni che debbono renderla sommamente adatta a risentire l' influenza del sistema ganglionare.

In queste esperienze siamo partiti da una coltura di tubercolosi umana, la quale inoculata nel sottocutaneo uccideva le cavie in media dopo 45-60 giorni. Nelle inoculazioni in serie abbiamo però qui abbandonato il processo delle colture dalla milza e dai gangli, che sarebbe stato troppo lungo, e adoperato direttamente il materiale ottenuto dallo spappolamento di porzioni uguali dei detti organi in uguali quantità di soluzione fisiologica di cloruro sodico, beninteso dopo aver fatto ogni volta un esame microscopico comparativo dei prodotti di tale emulsione; da quest' ultimo risultò che non vi erano notevoli differenze tra il numero dei bacilli tubercolosi esistenti nella milza, e quello contenuto nelle ghiandole linfatiche.

Le inoculazioni in serie furono sempre fatte nel tessuto cellulare sottocutaneo delle cavie.

I risultati di tali esperienze hanno confermato pienamente le previsioni. Fin dal 1° passaggio, a parità di altre condizioni, muoiono più presto gli animali inoculati con sostanza splenica anzichè quelli inoculati con sostanza gangliare; e già dopo il 3° passaggio *questi ultimi sopravvivono,* mentre i primi soccombono tutti in un tempo più o meno lungo.

Il virus tubercolare, dunque, si attenua e perde rapidamente la sua virulenza per i successivi passaggi nei gangli linfatici di un animale, pur tanto sensibile a tale virus, come la cavia.

In organismi meno recettivi, quale il cane, un' attenuazione estrema può compiersi nei gangli di un solo animale. Uccidendo dei cani inoculati con bacilli tubercolari, un mese dopo dell' inoculazione, si rinvengono detti bacilli tanto nei gangli, quanto nella milza, molto più abbondantemente però nei primi; orbene, di tre cavie, inoculate due con pappa di gangli ed una con uguale quantità di

pappa di milza, è morta solo quest'ultima dopo 20 giorni; una delle altre due uccisa dopo qualche tempo, mostrava lieve tumefazione dei gangli linfatici vicini al punto d'inoculazione, e solo in questi la presenza di scarsi bacilli tubercolari, normali tutti gli altri organi.

È importante notare, inoltre, come parallelamente all'attenuazione della virulenza ottenuta nel modo anzidetto corrisponda negli animali un mutamento dei caratteri tipici dell'infezione tubercolare, che desta il più vivo interesse. Trascrivo qui integralmente, dalle molteplici esperienze e osservazioni fatte in proposito, i seguenti branî riferiti nel lavoro di Perez (1)

« Alla necroscopia degli animali (cavie) inoculati con gangli di 1° e 2° passaggio si è osservata una notevole tumefazione di tutte le glandole linfatiche, sia sottocutanee che mesenteriche, molto più spiccata di quella che si osservava negli animali di controllo, inoculati con milza.

In quasi tutte le esperienze poi si è constatato un'altro fatto degno di nota: nei preparati eseguiti dai gangli linfatici il numero dei bacilli è stato di molto superiore a quello riscontrato nella milza; in quest'organo anzi si è sovente constatata (e ciò per mezzo di numerosi preparati) l'assenza dei bacilli, e la presenza invece di granulazioni, tingibili solo con i metodi specifici di colorazione dei bacilli di Koch, e spesso incluse nei globuli bianchi polinucleati.

Gli animali che sono sopravvissuti alle inoculazioni di 2° e 3° passaggio, hanno tutti, 15-20 giorni dopo l'innesto, presentato una tumefazione più o meno accentuata dei gangli linfatici vicini non solo, ma anche di quelli a distanza. La cute in corrispondenza del punto d'inoculazione non presenta ulcerazione di sorta, nè aderenza alcuna con i gangli sottostanti, i quali sono nettamente spostabili.

Uccidendo pertanto due di queste cavie 8 mesi circa dopo l'inoculazione, si è constatato un'ingrossamento assai considerevole dei gangli vicini; gangli a distanza sottocutanei e mesenterici, anche essi ingrossati e con tubercoli calcificati, tanto da stridere sotto il coltello; milza e fegato relativamente non molto ingrossati, e contenenti noduli in parte calcificati. Si sono riscontrati dei tubercoli confluenti anche al polmone, in gran parte però calcificati al punto di non permettere la sezione con bisturi.

Malgrado una tubercolosi così diffusa la nutrizione generale degli animali, come pure il peso, erano benissimo conservati.

(1) Loc. cit.

All'esame microscopico si sono nei gangli linfatici rinvenuti rarissimi bacilli tubercolari, abbastanza ben conservati; nella milza si sono riscontrati dei granuli e, non in tutti i preparati, qualche raro bacillo. »

Non fa mestieri rilevare le evidenti analogie, che questa forma attenuata, quasi benigna, della infezione sperimentale caratterizzata dalla prevalente od esclusiva localizzazione dei bacilli nei gangli linfatici, presenta col quadro clinico delle forme torpide di tale infezione nell' uomo, e sopratutto con l'adenopatia scrofolosa. Anche in questi casi non si può a meno di ammettere che il sistema ganglionare linfatico eserciti un'influenza regolatrice sul processo morboso: non troppo forte per distruggere il virus, esso è però in grado di attenuarlo, imprimendo alla malattia uno speciale carattere di mitezza o di lentezza.

L'attenuazione, dunque, del virus tubercolare per opera del sistema ganglionare, si compie a simiglianza di quanto ha luogo per tutti gli altri virus, anzi, si può dire, in una maniera più uniforme e più tipica; ciò che si spiega per la ragione che il virus tubercolare, prediligendo le vie linfatiche e soggiornando a lungo nell'organismo, meglio di qualunque altro virus sia in grado di risentire l'azione dei gangli in una maniera lenta, progressiva, e, per dir così, *elettiva*.

Dimostrato ampiamente dunque, con queste esperienze, che l'influenza attenuatrice dei gangli linfatici corrisponde ad una legge generale e costante, cui obbediscono i virus più svariati, sia irruenti e fulminei, come il carbonchio, sia tenaci e lenti, come la tubercolosi, — non si potrebbe certo disinteressarsi da uno studio più intimo del fenomeno, dall'indagare cioè per quale meccanismo il parenchima ghiandolare reagisca su i batteri patogeni nel modo anzidetto. Ma qui le ricerche non hanno ancora approdato ad un risultato concreto. Un fatto, che si è potuto bene accertare, è questo: se si estirpano dagli animali inoculati dei gangli e, in modo asettico, si conservano in un'incubatrice a 37°, la permanenza per 10-20 giorni dei diversi batteri patogeni nei gangli suddetti, cioè fuori dell'organismo animale vivo, non li modifica notevolmente. Dunque il fattore dell' attenuazione, lo si deve evidentemente ricercare nei processi vitali dell'organo.

Un altro fatto degno di nota è il seguente. In tutte le ricerche

eseguite, l'osservazione microscopica delle sezioni di gangli linfatici, nonchè la prova delle colture, concordemente hanno dimostrato che esiste un rapporto costante fra l'attenuazione dei batteri e il modo di distribuzione dei medesimi nel tessuto gangliare, specialmente per quelli che agiscono più per infezione che per intossicazione, quali il bacillo del carbonchio, lo pneumococco, ed anche il bacillo della peste: quando, cioè, l'animale muore in breve tempo, i batteri si trovano abbondanti nei vasi sanguigni, e solo in piccola quantità nello stroma proprio del ganglio; il contrario, invece, ha luogo quando gli animali muoiono tardivamente, nel quale caso si può spesso constatare la completa scomparsa dei microrganismi dal sangue.

In quanto alla localizzazione dei medesimi nel tessuto gangliare, in questo secondo caso, si può dire che in massima parte i batteri trovansi liberi negli interstizi connettivali o intracellulari, più raramente nell' interno delle cellule.

Occorre quindi, perchè si abbia l' attenuazione, non solo che intervenga l' azione vitale dell' organo; ma che questa si eserciti per opera degli elementi propri di esso e con esclusione di quelli contenuti nei vasi sanguigni.

Più in là di tanto, per ora, le nostre ricerche non ci permettono di andare. Si puó pensare bensì in linea di ipotesi, o ad un fagocitismo lento, incompleto, esercitato dalle cellule fisse del tessuto gangliare, o ad una particolare azione del succo proprio delle ghiandole linfatiche; o meglio, tenendo conto che quasi sempre i batteri furono ritrovati così in parte dentro le cellule, come in parte liberi negl'interstizi connettivali, è lecito invocare una complessa influenza bio-chimica, che sarebbe da porsi in rapporto con la speciale struttura e funzione di questi organi.

Il certo è che, dai fatti riferiti in questo capitolo, siamo autorizzati a confermare e avvalorare maggiormente il principio sostenuto nel capitolo precedente: cioè, che nella lotta contro i batteri, il sistema ganglionare assume un contegno diverso da quello che caratterizza tutti gli altri organi o tessuti, però che esso non ha da porre in giuoco nè le proprietà fagocitarie dei suoi leucociti, nè le proprietà antisettiche delle sue secrezioni.

IV. — Influenza dei gangli linfatici nella immunità naturale ed acquisita.

Avendo dimostrato che le ghiandole linfatiche hanno la proprietà di trattenere, di mantener vitali per molto tempo e di attenuare i batteri patogeni, sembrava logico spingere più innanzi le ricerche e proporsi il quesito: se tale prolungata esistenza e tale processo lento di attenuazione dei germi morbigeni, verificantisi nell' interno dell' organismo, per quanto in punti limitati di esso, avessero oppur no influenza nella produzione degli stati d' immunità naturale ed acquisita di tutto il corpo contro l' azione dei vari agenti infettivi.

In armonia, infatti, con quanto oggi è positivamente accertato sul meccanismo di formazione dell' immunità, massime di quella acquisita: che, cioè, dessa si origini mediante l'introduzione nell'organismo di un virus o artificialmente attenuato o a dosi refratte, con altre parole mercè il soggiorno prolungato e non letale del virus nell'intimità dello stesso; è presumibile che, verificandosi spesso naturalmente siffatte condizioni nel sistema dei gangli linfatici, la immunità naturale o acquisita debba in molti casi riferirsi a cotesti processi biologici che si svolgono in modo latente nella trama del parenchima gangliare.

Le ricerche relative allo studio di tale questione vennero pure eseguite sotto la mia direzione, con la cooperazione del Dr. Pietro Viola. Nel lavoro pubblicato in proposito si possono riscontrare i dettagli della tecnica adottata e delle rispettive esperienze. (1)

L'indirizzo sperimentale da noi ideato, che ci parve meglio rispondente allo scopo prefissoci ed ai risultati delle precedenti ricerchè, si può compendiare in questi due punti:

1°. inoculazione dei batteri patogeni nella rete linfatica periferica, in guisa da determinarne la penetrazione e la sosta nei gangli linfatici e da escludere la possibilità di una penetrazione iniziale in altri tessuti e sopratutto nel circolo sanguigno; 2.° studio delle modificazioni indotte nell' organismo da questo parassitismo specifico latente e circoscritto nell'apparato ganglionare linfatico.

La via prescelta per l'inoculazione endolinfatica è stata: la camera anteriore dell' occhio. I virus presi in esperimento, tre: un

---

(1) Manfredi e Viola, loc. cit.

batterio ad azione eminentemente infettiva, il bacillo del carbonchio; un batterio ad azione mista, infettiva e tossica, il bacillo del tifo; un batterio ad azione eminentemente tossica, il bacillo dalla difterite. Di quest'ultimo abbiamo adoperato la cultura in brodo filtrata, cioè i soli prodotti solubili.

Il primo fatto notevole che risulta dalla inoculazione endoculare dei suddetti virus, è la pronunziata refrattarietà naturale di cui si mostrano dotati gli animali (conigli e cavie) nel subirne l'azione patogena; in modo che, a parità di condizioni, per aversi l'esito letale occorrono per la via linfatica dosi di virus molte superiori a quelle che si richiedono per qualunque altra via.

Un esempio evidente di ciò, e tale da superare ogni presumibile aspettazione, l'offre il virus carbonchioso: del quale è noto come pochissimi bacilli (secondo ricerche recenti di SOBERNHEIM (1), anche *un solo* o rari individui) inoculati dovunque altrove nell'organismo, bastano per uccidere quasi sempre i conigli e senza alcuna eccezione le cavie; orbene, con l'inoculazione endoculare, non si è avuta la morte di questi animali con dosi di coltura che contenevano parecchie centinaia di bacilli. Onde si è potuto stabilire, per la nostra coltura di carbonchio, una *dose minima letale* rispetto al sistema linfatico, la quale in media era per i conigli di $^{1}/_{20}$ cc. di coltura in brodo di 48 ore (all'incirca 620-684 bacilli), e per le cavie di $^{1}/_{40}$ cc. (all'incirca 392-425 bacilli).

Per il tifo si è avuto, in questo senso, un risultato anche molto notevole. Mentre la nostra coltura di tifo, — coltura in agar di 24ore, — inoculata nel peritoneo uccideva le cavie del peso di circa 300 gr. alla dose minima di mgr. 0.2, e i conigli del peso di circa 1000 gr. alla dose minima di mgr. 18,0; non fu possibile invece raggiungere per questi stessi animali la dose letale con le inoculazioni endolinfatiche, poichè le dosi di 50 mgr. per le cavie e di 100 mgr. per i conigli, che in emulsione densa rappresentavano rispettivamente il massimo di saturazione della camera anteriore dell' occhio, lungi dall' essere letali, non riuscirono neppure apprezzabilmente patogene.

La stessa cosa, sebbene in minori proporzioni, si è ripetuta per la tossina difterica; la cui dose letale minima per la camera anteriore

---

(1) SOBERNHEIM, *Ueber active und passive Milzbrandimmunität.* Zeitsch. f. Hyg.. und Infectionsk, 1898, XXV.

dell'occhio, risultò superiore circa il doppio di quella verificata tale per il sottocutaneo, così nelle cavie come nei conigli.

Non v' ha quindi alcun dubbio che l'organismo presenta, di fronte alla penetrazione dei virus per la via esclusivamente linfatica, una resistenza, o, se si vuole, un'immunità naturale che o non trova alcun riscontro (carbonchio,) o è di molto superiore (tifo, difterite) a quella che presentano gli altri tessuti.

Ma altri fenomeni più interessanti si producono sotto l'influenza delle inoculazioni endolinfatiche, e sono: in primo luogo l'aumento nella resistenza specifica delle stesse vie linfatiche, cioè la produzione di un maggiore stato d'immunità del sistema linfatico verso il virus inoculato; e in secondo luogo la comparsa di uno stato simile da parte di tutte le altre vie, in tutti gli altri tessuti, vale a dire una vera immunizzazione generale dell' organismo.

L' esempio più brillante e dimostrativo è dato qui ancora dal carbonchio.

È ben nota la difficoltà estrema (insormontabile, secondo alcuni autori) d' immunizzare al carbonchio i conigli, l' impossibilità indiscussa d' immunizzare le cavie. Orbene, tale difficoltà e tale impossibilità possono essere superate, mediante le inoculazioni ripetute di carbonchio virulento nella camera anteriore: dopo una 1ª inoculazione fatta a dose non letale, l'animale ristabilitosi completamente, si può procedere ad una 2ª con la dose letale minima, indi ad una 3ª e ad una 4ª con quantità di virus successivamente crescenti; il sistema linfatico parrebbe suscettibile in tal modo di aumentare quasi all'infinito il grado di resistenza iniziale, qualora i processi reattivi locali che insorgono nell'occhio non esaurissero dopo un certo numero di iniezioni la possibibità di avvalersi della camera anteriore.

Non basta: se dopo la 3ª o la 4ª inoculazione endoculare, si passa a saggiare la resistenza di altri tessuti, e, per esempio, s' inocula una non forte quantità della coltura carbonchiosa nel sottocutaneo del coniglio o della cavia, l' animale rimane in vita non solo, ma diventa gradatamente capace di sopportare per quest' ultima via o per qualunque altra la dose a dirittura enorme di $^1/_2$—1 cc di coltura. Trattasi dunque di un vero stato d'immunità generale acquisita contro il carbonchio, e, puossi aggiungere, — tenendo conto del virus inoculato e delle specie animali sulle quali si è sperimentato, — che tale immunizzazione sia forse da ritenersi come la più ardua ed energica che oggi si conosca.

Per ottenere un simile effetto col bacillo del tifo, basta una sola inoculazione endoculare, quella, cioè, alla dose massima di 50 mg. di cultura per le cavie, di 100 mg. per i conigli, o anche di quantità minori. Dopo quest'unica inoculazione l'animale è immunizzato, e lo è fortemente; si può, per esempio, dopo tale trattamento inoculare ad una cavia nel peritoneo la detta cultura, in una proporzione 15 volte multipla di quella che è letale per animali di controllo, senza che l'animale mostri alcun disturbo. Anche per il tifo, quindi, l'inoculazione del virus per la via linfatica conferisce a tutto l'organismo un' immunizzazione notevolissima, la quale supera, per rapidità ed intensità, quella che si possa conferire per qualunque altra via.

E si tratta, probabilmente, di un' immunizzazione per dir così *mista,* antibatterica e antitossica, ma prevalentemente antitossica, poichè, com' è noto, il bacillo del tifo, pur moltiplicandosi nell'organismo, non agisce che per le sue toxoproteine.

In quanto alla tossina difterica, i risultati in proposito non sono abbastanza chiari e concludenti: benchè, difatti, con le inoculazioni endoculari in cavie e conigli si abbia un aumento della relativa immunità naturale delle vie linfatiche, pure questa non si estende anche agli altri tessuti; manca insomma, almeno in un grado notevole, l'immunizzazione generale dell'organismo. Gli animali anche dopo essersi assuefatti a quantità crescenti di virus nella camera anteriore, quando vengono inoculati nel sottocutaneo con la dose minima letale muoiono egualmente come i controlli, salvo che con qualche ritardo. È però da notare una cosa: che si tratta qui non più di un virus vivo, che vada ad impiantarsi e a dimorare nel parenchima gangliare (come pur fa il bacillo del tifo), ma di un prodotto tossico che vi arriva già formato come tale; e ciò posto, è presumibile che i gangli non sieno in grado in questo caso di assumere proprietà antitossiche tanto energicamente, da poterle conferire a tutto l'organismo (come si verifica invece per il tifo). Ma, comunque sia, questo punto merita di essere approfondito con ulteriori ricerche.

Ritornando per ora alla immunizzazione verso il carbonchio e verso il tifo, che si ottiene mediante la via linfatica, possiamo affermare che la sede di produzione o di elaborazione della stessa, è appunto ed esclusivamente. nei gangli linfatici. Ecco le esperienze che lo dimostrano:

Si prendono due lotti di animali, ciascuno composto di otto o dieci cavie e altrettanti conigli, e si inocula: agli animali del 1° lotto *la*

dose minima letale e a quelli del 2° lotto *una dose non letale*, della coltura di carbonchio in brodo di 48 ore, nella camera anteriore dell' occhio.

Indi si procede alla uccisione in serie degli animali così inoculati, con vario intervallo di tempo tra l'uno e l'altro, ma parallelamente per i due lotti; ed alla ricerca dei bacilli del carbonchio nell'organismo, col metodo delle colture isolanti. I risultati che noi abbiamo avuto, sono troppo eloquenti e semplici in pari tempo, per resistere alla tentazione di riportarli qui, riassunti in due tabelle:

I. — Animali uccisi in serie vario tempo dopo l'inoculazione nella camera anteriore della *dose minima letale* di carbonchio.

Num.° di ordine	Intervallo tra inoculazione e uccisione	N.° di colonie sviluppatesi nelle colture isolanti						
		dalla camera anteriore	dai gangli carotidei	dai gangli sottocutanei	dai gangli mesenterici	dal peritoneo	dal sangue	dalla milza
		A CAVIE						
1ª	Immediatamente	200	ness.ª	ness.ª	ness.ª	ness.ª	ness.ª	ness.ª
2ª	1 ora	190	4	»	»	»	»	»
3ª	6 »	143	12	4	»	»	»	»
4ª	24 »	84	30	25	»	»	»	»
5ª	48 »	72	68	40	»	»	»	»
6ª	72 »	40	75	38	»	»	»	»
7ª	96 »	32	70	25	8	3	45	58
8ª	130 » *morte*	74	104	59	40	45	1050	502
		B CONIGLI						
1ª	Immediatamente	505	ness.ª	ness.ª	ness.ª	ness.ª	ness.ª	ness.ª
2ª	1 ora	498	»	»	»	»	»	»
3ª	6 »	494	8	1	»	»	»	»
4ª	24 »	470	81	33	»	»	»	»
5ª	48 »	473	104	45	»	»	»	»
6ª	72 »	394	152	28	3	1	4	3
7ª	96 »	200	184	40	32	12	13	34
8ª	137 » *morte*	320	342	200	143	139	884	∞

II. — Animali uccisi in serie vario tempo dopo l'inoculazione nella camera anteriore di una *dose non letale* di carbonchio.

Num.° di ordine	Intervallo tra inoculazione e uccisione	N.° di colonie sviluppatesi nelle colture isolanti						
		della camera anteriore	dai gangli carotidei	dai gangli sottocutanei	dai gangli mesenterici	dal peritoneo	dal sangue	dalla milza
		A — Cavie						
1ª	Immediatamente	150	ness.ª	ness.ª	ness.ª	ness.ª	ness.ª	ness.ª
2ª	1 ora	65	1	»	»	»	»	»
3ª	6 »	60	15	»	»	»	»	»
4ª	24 »	42	50	2	»	»	»	»
5ª	48 »	38	55	17	»	»	»	»
6ª	72 »	24	20	22	»	»	»	»
7ª	96 »	13	14	6	»	»	»	»
8ª	120 »	3	20	4	»	»	»	»
9ª	192 »	1	8	ness.ª	»	»	»	»
10ª	288 »	ness.ª	2	»	»	»	»	»
		B — Conigli						
1ª	Immediatamente	401	ness.ª	ness.ª	ness.ª	ness.ª	ness.ª	ness.ª
2ª	1 ora	475	»	»	»	»	»	»
3ª	6 »	385	19	»	»	»	»	»
4ª	24 »	487	88	24	»	»	»	»
5ª	48 »	258	102	35	»	»	»	»
6ª	72 »	210	100	10	»	»	»	»
7ª	96 »	180	103	16	»	»	»	»
8ª	120 »	130	80	12	»	»	»	»
9ª	192 »	11	17	3	»	»	»	»
10ª	288 »	ness.ª	1	ness.ª	»	»	»	»

È chiaro, adunque: quando gli animali sono sottoposti ad una dose di virus tale da produrne la morte, i batteri patogeni passano nei gangli linfatici, ove subiscono una remora di alcuni giorni, ma poi superano tale barriera e fanno irruzione nel sangue e quindi negli altri organi; quando invece, la dose del virus non è letale, bensì

immunizzante, i batteri ristanno definitivamente nei gangli, ed è solo quivi che si riscontrano fin dopo 10-15 giorni. Ora già sappiamo, per le esperienze riferite dianzi che, in queste ultime condizioni, i batteri, prima di morire, vengono lentamente attenuati nella loro virulenza dall'attività del tessuto ghiandolare.

Non vi può essere quindi alcun dubbio che proprio nei gangli linfatici, ove unicamente ha luogo la sopravvivenza e l'attenuazione del virus, sia da indovarsi la sede di origine nonchè il meccanismo di elaborazione di quei processi specifici, che conducono all'immunizzazione generale dell'organismo.

Che cosa in realtà avvenga nell'intimità del parenchima gangliare, per cui, in seguito al conflitto di esso tessuto coi batteri patogeni, ne segue un effetto così esteso e rilevante com'è l'immunizzazione di tutto l'organismo, per ora non è facile il poter precisare. Dovendosi escludere — com'è stato dimostrato innanzi — che il ganglio, eccettochè nei casi d'infezione dichiarata, reagisca abitualmente contro i batteri coi noti processi fagocitari o germicidi, che si hanno di regola negli altri organi e tessuti, non sono possibili che due ipotesi: o che il ganglio indirettamente promuova da parte degli altri organi e del sangue la comparsa o l'aumento dei detti processi difensivi generali, oppure che la reazione gangliare consista in processi speciali, inerenti alla vita ed al chimismo dell'organo stesso, l'influenza dei quali si estenderebbe poscia a tutti gli altri tessuti.

Noi abbiamo, pertanto, voluto ricercare in una serie di animali vaccinati per la via linfatica così al carbonchio, come al tifo, se e quali modificazioni avessero luogo per effetto di tale immunizzazione, da parte del sangue, sia nelle proprietà chemiotattiche delle cellule bianche, in ordine alla fagocitosi, sia nelle proprietà germicide del siero; come pure abbiamo tenuto conto delle variazioni della temperatura, della nutrizione e dello stato generale degli animali sottoposti al trattamento. Ed abbiamo constatato: che, in generale, o non si hanno modificazioni in questi diversi fattori, o si tratta di modificazioni più o meno lievi, che non sembrano in alcun modo proporzionate alla rapidità ed intensità con cui l'immunizzazione ha luogo mercè l'intermediario dei gangli linfatici. Basti il dire che nei suddetti animali immunizzati al carbonchio, il sangue mostrava sullo sviluppo dei bacilli carbonchiosi un potere ostacolante appena apprezzabile, in confronto al sangue di animali normali; e che in quelli immunizzati al tifo, il potere germicida del sangue appariva una ben minima cosa, se paragonato con quello che presentano gli animali vaccinati per la

via peritoneale, o sottocutanea, o direttamente nel sangue. La chemiotassi, nel caso del carbonchio, mostrò un cambiamento, di negativa diventando positiva; ma neppur questo era molto rilevante.

Queste osservazioni fanno pensare che, come per l'azione attenuatrice sui batteri patogeni, così ancora per l'azione immunizzatrice rispetto all'organismo, il sistema gangliare linfatico debba probabilmente porre in giuoco delle influenze proprie, speciali, che sono da ricercarsi nelle sue proprietà strutturali e funzionali.

Per ora, prescindendo dalla essenza intima del fenomeno, possiamo con tutta sicurezza affermare che, sotto l'influenza di un microbismo latente *specifico* nei gangli linfatici, come quello determinato da noi con i bacilli del carbonchio e del tifo, è possibile produrre sperimentalmente l'immunizzazione generale dell'organismo verso le rispettive infezioni.

Possiamo, inoltre, da questi fatti ricavare due deduzioni importanti per la Clinica e per la dottrina generale dell'Immunità. In primo luogo, essendo i gangli sede abituale, *normale*, di microbismo latente per tutti i batteri patogeni che, in condizioni fisiologiche o presso che tali, sorpassano le barriere tegumentarie dell'organismo e giungono nella rete linfatica, non v'ha dubbio che un lavorio quasi continuo d'immunizzazione si svolga silenziosamente nelle ghiandole linfatiche contro i detti batteri che esse sono costrette ad albergare; ed è presumibile che in ciò stia la ragione, o il meccanismo, di quelle immunità che si acquistano durante la vita in modo quasi *larvato*, senza una causa apprezzabile, e che appariscono o si rinforzano col progredire degli anni.

Difatti la Clinica ha già dimostrato come la resistenza dei gangli linfatici alle infezioni sia differente nell'età infantile e nell'età adulta; come, ad esempio, la poliadenopatia così frequente nella prima infanzia, e riferibile a processi infettivi svariati (tubercolosi, sifilide ereditaria, infezioni intestinali, broncopneumonite morbillosa, ecc.) stia ad attestare la vulnerabilità affatto speciale dell'apparato ganglionare, nel bambino, di fronte ai germi infettanti. Con l'età adulta, invece, i processi infettivi in tale apparato tendono a diventare sempre più rari o benigni; il ganglio sotto l'influenza abituale dei batteri che lo invadono, acquista proprietà specifiche: esso diventa quindi strumento di protezione per l'organismo.

Questa influenza immunizzatrice dell'apparato gangliare è poi manifesta, in secondo luogo, nell'immunità che ordinariamente segue alla guarigione di una malattia infettiva. In tal caso, siccome i germi

specifici spariscono più o meno presto da tutti gli organi, e soltanto nei gangli rimangono a lungo, attenuandovisi gradualmente, è chiaro che l'organismo sia debitore dell'acquisita immunita, almeno in parte, ai processi speciali che si svolgono nell'intimità del tessuto gangliare.

Dunque, così allo stato normale, come nel caso di pregresse malattie infettive, il sistema gangliare linfatico è da considerarsi come organo elettivo d'immunizzazione per l'organismo.

V. — Tentativi di ganglio-immunizzazione e di ganglio-terapia.

(Da ricerche in corso, intraprese con la collaborazione del Dr. B. Frisco)

Le ultime precedenti ricerche aprono l'adito ad un'ulteriore investigazione. Poichè la produzione dell'immunità per la via linfatica è fondata su processi specifici, la cui sede, come abbiamo dimostrato, è nel sistema gangliare linfatico, ne segue che qualunque sia il meccanismo intimo di codesti processi, i medesimi non potrebbero svolgersi che per due modi: o perchè il tessuto gangliare, sotto lo stimolo del virus, estrinsecherebbe volta per volta una reazione funzionale sempre più forte e più specializzata; oppure perchè avverrebbe in quel tessuto un cangiamento organico tale da modificarne permanentemente l'intimo ricambio materiale, e da aversi in esso la formazione di particolari sostanze antibatteriche.

È chiaro che, nel primo caso, l'effetto vaccinale difficilmente potrebbe essere disgiunto dall'organismo nel quale si produce l'immunizzazione; nel secondo, invece, l'organismo immunizzato può considerarsi come un vaccinifero, in quanto che esso sarebbe in grado di cedere ad altri, cioè, insieme con la sua sostanza gangliare, parte della propria immunità acquistata direttamente contro il virus. La possibilità di questo secondo caso pertanto autorizza il dubbio se, analogamente a quanto si verifica per le immunizzazioni che si svolgono o si riflettono principalmente nel sangue, il tessuto gangliare non acquisti dal canto suo, quando l'immunizzazione si svolge principalmente in esso e per esso, delle proprietà vaccinali o curative trasmissibili da un organismo all'altro. In altri termini: sarebbe possibile una ganglio-immunizzazione e una ganglio-terapia?

Noi abbiamo appena istituito su tale argomento una serie sistematica di ricerche, proponendoci di studiare partitamente, in ordine allo sviluppo, all'andamento e all'esito di date infezioni: 1° l'effetto delle inoculazioni di succo gangliare preso da animali naturalmente sensibili, o naturalmente immuni, alle medesime infezioni; 2° l'effetto

delle inoculazioni di succo gangliare preso da animali precedentemente immunizzati o sottoposti, se naturalmente immuni, ad una ulteriore azione dello stesso virus, per la via linfatica.

Le nostre esperienze sono ancora al loro inizio, e i risultati finora ottenuti troppo poco decisivi e concludenti, per potere affermare, e neppure intravvedere, quale possa essere l'esito definitivo di esse. Riteriamo soltanto a titolo di cronaca, senza annettervi alcun apprezzamento, qualcuna delle esperienze intraprese.

Gli animali (cavie) che vengono inoculati nel peritoneo con coltura di tifo, e contemporaneamente nel sottocutaneo con succo gangliare di bue (2-5 cc.), non muoiono se non con dosi maggiori di virus e con notevole ritardo rispetto agli animali di controllo inoculati col solo virus; mentre questi ultimi soccombevano invariabilmente entro 20-24 ore alla dose di $^{1}/_{10}$ di mgr. della nostra coltura di tifo in agar di 24 ore, i primi durarono in vita, con dosi 2 4-7 volte maggiori, per 5-10 fino a 18 giorni.

Un ritardo notevole nell'esito letale si è verificato anche per il carbonchio, quando si adoperava un virus non molto forte ed animali non troppo suscettibili. Così, ad esempio, una coltura di carbonchio che uccideva i conigli dopo circa 5 giorni, quando era inoculata contemporaneamente con succo gangliare fresco di bue, non li ha ucciso che dopo 8-10-12 giorni.

Presso a poco ad un risultato analogo hanno finora approdato le esperienze fatte coi medesimi due virus (carbonchio e tifo), e con la contemporanea inoculazione di succo gangliare preso da due cani, che erano stati ripetute volte inoculati con dosi crescenti, rispettivamente, di colture di tifo e di carbonchio; i cui gangli quindi dovevano presumibilmente ritenersi come iper-imunizzati. Gli animali inoculati con questo succo e col relativo virus carbonchioso o tifoso, rimasero in vita per un tempo più lungo degli animali testimoni.

Gran parte delle esperienze iniziate si riferiscono al virus tubercolare. Tra esse è la seguente. Abbiamo cercato di iper-immunizzare una capra mediante ripetute inoculazioni sottocutanee con colture di bacillo tubercolare; dopo qualche tempo dall'ultima inoculazione, estirpato un ganglio sottocutaneo che erasi notevolmente tumefatto, abbiamo inoculato contemporaneamente ad alcune cavie il succo di tale ganglio e un po' di coltura tubercolare, sottoponendone altre di controllo alla sola inoculazione di quest'ultima. Dopo 47 giorni, avendo ucciso una cavia di controllo ed una di esperimento, abbiamo riscontrato: nella 1ª tubercolosi diffusa a quasi tutti gli organi interni;

nella 2ª solo un nodulo gangliare caseificato e contenente bacilli tubercolari, vicino al punto d'inoculazione, tutti gli organi sani.

Attualmente, siamo dietro a sperimentare circa l'effetto delle inoculazioni di virus tubercolare a dosi rifratte per la via linfatica (camera anteriore dell'occhio) in animali sensibili (come i conigli), per studiare la possibilità di un'immunizzazione attraverso ai gangli linfatici in codesti animali, e di una eventuale consecutiva produzione di sostanza gangliare immunizzante, fondandoci sul fatto precedentemente accertato dalle nostre ricerche, che i gangli dei detti animali hanno la facoltà di attenuare abbastanza energicamente il virus tubercoloso.

CONCLUSIONI

I risultati sperimentali ottenuti finora nelle nostre ricerche intorno al modo di funzionare del sistema gangliare linfatico rispetto ai microrganismi, e le logiche deduzioni che da essi si possono trarre, pongono in evidenza dei fatti che, nel loro insieme, interessano l'igiene e la patologia sotto nuovi punti di veduta. Essi dimostrano come nello studio di questo argomento si racchiuda la soluzione di alcuni fra i più importanti problemi relativi all'infezione e all'immunità.

Al concetto troppo semplice e vago ammesso sin'oggi, e desunto in gran parte induttivamente dall'osservazione clinica, che i gangli linfatici, cioè, esercitassero un'influenza protettiva contro i germi patogeni, arrestando o ritardando il cammino di questi nell'organismo' bisogna sostituire una concezione più chiara, e in pari tempo più complessa, risultante da un corpo organico di dottrina sperimentale.

I gangli linfatici concorrono nella lotta che l'organismo combatte contro i batteri, che continuamente lo investono e lo minacciano dalla superficie della pelle e delle mucose, e che in parte riescono anche normalmente a superare tali barriere tegumentarie, mediante una triplice funzione: 1° un' *azione filtrante*, per cui essi trattengono nel proprio tessuto i batteri invasori, pur rispettandone la vitalità per un tempo più o meno lungo; 2° un'*azione attenuatrice* sui medesimi batteri, onde questi, prima di morire, subiscono nel tessuto adenoide una perdita parziale o totale della loro virulenza; e 3° un'*azione immunizzatrice*, la quale consiste nel fatto che l'organismo, sotto l'influenza dei due primi processi, può attingere stati d'immunità più o meno vari e intensi.

Grazie a queste loro funzioni i gangli linfatici compiono, senza dubbio, a favore dell'organismo una missione difensiva della più alta

importanza. Disseminati come sono da per tutto e sopratutto verso la periferia, scaglionati lungo il tragitto dei vasi linfatici, dotati di una struttura reticolare estremamente favorevole per l'esercizio delle funzioni anzidette, essi costituiscono al di là della pelle e delle mucose come una seconda linea di difesa: dovunque dei batteri riescono a forzare la barriera esterna e penetrare nel tessuto sottostante, purchè non vadano per effrazione direttamente nei vasi sanguigni, una delle due, o sono uccisi in loco, o vengono dalla corrente linfatica trasportati nei gangli più vicini; e ove questi fossero sopraffatti, altri successivamente entrano in azione, numerose essendo le tappe ganglionari che un batterio deve percorrere prima di arrivare nel sangne mediante il canale toracico.

Ma è egli solo e sempre in questo senso, — cioè in senso protettivo,— che si manifesta l'azione delle ghiandole linfatiche?

Se consideriamo non solo che in questi organi vanno a soffermarsi i batteri patogeni provenienti eventualmente dall' esterno in condizioni normali o quasi, ma ancora l' altro fatto, che cioè, nelle pregresse infezioni, i relativi agenti specifici residuano nell'apparato gangliare più o meno a lungo vivi e virulenti,—finchè l'attenuazione di questi o di quelli non si compia (e spesso non si compie che parzialmente e dopo molto tempo), o fino a quando essi non sieno distrutti (e talvolta occorrono dei mesi), noi dobbiamo riconoscere che i gangli rappresentano in pari tempo altrettanti focolai o ricettacoli pericolosi di materia infettiva nell'interno dell'organismo.

Ogni ganglio può essere riguardato come un accumulatore di batteri patogeni.

Ora se, nelle condizioni fisiologiche, — quando, cioè, l'apparato gangliare è in grado di compiere regolarmente le sue speciali funzioni di filtrazione, di attenuazione e d' immunizzazione, — codesto microbismo latente riesce inoffensivo, anzi si devolve a benefizio dell'organismo con la produzione di stati diversi d'immunità; è chiaro che, ove quelle condizioni vengano a mancare, per ragioni organiche o per cause intercorrenti, la sostanza infettiva nascosta possa venir fuori dai gangli ed esplodere nell' organismo. È data allora la possibilità che un'infezione insorga senza contagio apparente, quasi in una maniera autogena, o che si riproduca nell'organismo un processo infettivo già spento, simile ad incendio che divampi da ceneri covanti il fuoco.

Noi possiamo spiegarci in questo modo, almeno per un certo numero di casi, il meccanismo delle così dette *auto-infezioni* o infezioni criptogenetiche, alle quali oggi si è obbligati a fare un posto sempre

più largo, nonchè quello delle *recidive* o ricadute nel corso delle malattie infettive, che finora era rimasto avvolto nel buio.

Il sistema ganglionare linfatico col suo microbismo latente va considerato, dunque, e come strumento di difesa, e come fonte di pericolo: esso può, in alcuni casi, proteggere dai germi patogeni l'organismo e conferirgli puranche un certo grado d'immunità; può in altri casi, invece, divenir punto di partenza di processi infettivi generali. L'una o l'altra eventualità dipendono, naturalmente, dall'influenza di cause occasionali e predisponenti.

In questo senso il microbismo latente constatato nei gangli, insieme alle altre cognizioni oggi acquisite sulla normale presenza di batteri patogeni alla superficie della pelle e delle mucose, dimostrano come si possa conciliare il dissidio sorto tra la dottrina tradizionale ippocratica dell'auto-genesi dei morbi, e la dottrina etiologica moderna sull'esteriorità delle cause patogene. Gli antichi, nulla sapendo dell'azione dei microrganismi, non hanno visto che l'influenza delle cause adjuvanti o predisponenti, e perciò hanno creduto alla spontaneità morbosa; i moderni, pertanto, non possono a meno di riconoscere sempre più l'importanza di tali cause, dopo aver visto che l'organismo sano porta abitualmente con sè la maggior parte degli agenti delle sue eventuali infezioni.

A che cosa il sistema ganglionare debba il modo suo di comportarsi, tanto speciale, di fronte ai microrganismi, rimane ancora da esplorare. Il certo è questo: che nei processi che si svolgono abitualmente e latentemente nei gangli sotto l'influenza dei batteri, — all'infuori, cioè, di ogni infezione dichiarata, — non si può invocare nè la dottrina fagocitaria, poichè il tessuto gangliare è il solo in tutta l'economia che non abbia veri e propri fagociti, nè la dottrina umorale, poichè il succo proprio dei gangli (la linfa) a differenza di tutti gli altri umori dell'organismo è affatto sprovvisto di proprietà germicide.

Non è quindi improbabile che si tratti di particolari influenze biochimiche, intimamente collegate alla speciale struttura e funzione di tale apparato glandolare, le quali non trovano riscontro in altri organi o tessuti.

Per quanto oggi la tendenza generale ripugni ad ammettere qualunque concetto dell'immunità e dell'infezione, che si allontani delle due dottrine anzidette, è ormai d'uopo riconoscere che nè la teoria fagocitaria, nè la teoria umorale del sangue, possono pre-

sumere di essere le colonne d'Ercole del moderno indirizzo batteriologico.

Oltre ad un gran numero di fatti che è rimasto tuttora inesplicato, oltre la recente scoperta del WASSERMANN circa le speciali proprietà antitossiche della sostanza cerebrale di animali normali rispetto alla tossina tetanica, aggiungesi ora questo insieme di nuove cognizioni sul sistema ganglionare linfatico per dimostrare che l'organismo, nella sua lotta contro i batteri, non obbedisce ad una legge assoluta, ma dispone di mezzi molteplici e svariati, per quanti mai sono i congegni che lo compongono e lo muovono.

Tra questi congegni uno dei più importanti, e che pare abbia una destinazione elettiva per la difesa dell'organismo contro le infezioni, è, senza dubbio, il sistema ganglionare linfatico.

Notiamo, infine che le speciali proprietà antibatteriche scoperte nel sistema gangliare linfatico autorizzano a sperare, per lo meno a tentare sperimentalmente, una possibile utilizzazione di esse nella prevenzione e nella cura specifica delle malattie infettive.